



REGISTRO DE LA
PROPIEDAD INDUSTRIAL

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: ES 2 010 142

⑫ Número de solicitud: 8900727

⑬ Int. Cl.⁴: C07D 209/14

//A61K 31/40

⑭

PATENTE DE INVENCION

A6

⑮ Fecha de presentación: 28.02.89

⑯ Fecha de anuncio de la concesión: 16.10.89

⑰ Fecha de publicación del folleto de patente:
16.10.89

⑱ Titular/es:
Consejo Superior Investigaciones Científicas
Serrano, 117
28006 Madrid, ES

⑲ Inventor/es: Fernández Alvarez, Eldiberto;
Elorriaga Recalde, Carlos;
Cruces Villalobos, M. Angeles y
Díaz Díaz, Antonio

⑳ Agente: Arpe Fernández, Luís

㉑ Título: Procedimiento para la obtención de derivados acetilénicos o alénicos de 5-alquiloxi (o ariloxi)-2-aminometilindoles y de 5-hidroxi-2-aminometilindoles.

㉒ Resumen:

Se describe un procedimiento para la obtención de derivados acetilénicos y alénicos de 5 - alquiloxi - (5 - ariloxi) - 2 - aminometilindoles y de 5 - hidroxi - 2 - aminometilindoles de interés biológico. El procedimiento se desarrolla en cuatro etapas sucesivas a partir de los correspondientes ácidos 2 - (5 - alquiloxi - o 5 - ariloxiindolil)carboxílicos. Estos derivados poseen un amplio espectro de acción biológica, especialmente concebidos como inhibidores de la desaminación oxidativa por monoaminooxidasas de monoaminas con funciones neuronales, así como moduladores de sistemas adrenérgicos y serotoninérgicos.

DESCRIPCION

En esta memoria se describe el desarrollo de un procedimiento nuevo para la obtención de una serie de nuevos derivados acetilénicos o alénicos de 5 - alquiloxi (o ariloxi) - 2 - aminometilindoles y de 5 - hidroxí - 2 - aminometilindoles, todos ellos nuevos en la literatura química y con estructura referibles a las fórmulas 2,3,4, 5 y 6 del esquema de la página 3 de esta memoria, en los cuales los radicales R, R' y R'' puede ser cualquiera de los citados en dicho esquema o también en otros de características químicas similares y, en particular, cuando R es un grupo benciloxi ($C_6H_5CH_2O -$) substituido o no, un grupo hidroxí ($HO -$), R' es hidrógeno ($H -$) o metilo ($CH_3 -$), R'' es hidrógeno ($H -$), metilo (CH_3) o un radical igual a R'', siendo R'' un radical con un agrupamiento acetilénico o alénico y, en particular, alguno de los radicales siguientes: 2 - Propinilo ($HC \equiv CCH_2 -$), 2 - butinilo ($CH_3C \equiv CCH_2 -$) o 2,3 - butadienilo ($CH_2=C=CHCH_2 -$).

El desarrollo del procedimiento que se describe en esta memoria responde a la idea inicial de acoplar en una misma molécula agrupamientos indólicos diversamente substituidos con agrupamientos acetilénicos o alénicos, a través de una adecuada variación estructural que, en cada caso, cubriendo aspectos parciales de la gran variación estructural posible, ha sido objeto sucesivo por nuestra parte de las patentes españolas números 407.703, 421.185 y 421.186, 542.696, 8900452 y 8900562, todas ellas a favor del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Con todo ello se persigue el desarrollo de nuevos productos con un posible amplio espectro de acción biológica, pero especialmente concebidos como inhibidores de la deaminación oxidativa por monoaminooxidasas de monoaminas con funciones neuronales, tales como las arilalquilaminas y las indolalquilaminas, y en particular catecolaminas y serotonina, así como moduladores de sistemas adrenérgicos y serotoninérgicos. Las citadas monoaminas neuronales se metabolizan en el sistema nervioso esencialmente a través de las reacciones catalizadas por las monoaminooxidasas (MAO), enzimas mitocondriales que contienen el dinucleótido de flavina y adenina (FAD) como grupo prostético y cuya forma A (MAO - A) es la principal responsable del metabolismo de la serotonina.

Como se indicará posteriormente, con datos experimentales, los compuestos obtenidos por aplicación del procedimiento que se describe en esta memoria y citados en la Tabla de la página 4, son inhibidores selectivos en muchos casos, competitivos con el sustrato, para la MAO - A, dada su semejanza estructural con la serotonina, pero además cuando contiene grupos acetilénicos o alénicos actúan como inhibidores de tipo irreversible, probablemente a través de reacción de estos agrupamientos con el componente flavínico de la enzima, previo acoplamiento del compuesto al centro de afinidad de la proteína a través de la parte indólica del compuesto. Se trata pues de inhibidores irreversibles por afinidad y selectivos para la MAO - A, con perspectivas de aplicación terapéutica como agentes antidepresivos.

Los compuestos que se describen en esta memoria han sido obtenidos conforme a la secuencia de reacciones que se ilustran en el esquema de la página 3. El procedimiento es muy similar a los descritos por nosotros en las patentes española citadas anteriormente, con algunas mejoras metodológicas para la aplicación de dichas patentes a la obtención de los compuestos de fórmulas generales 2,3 y 5 del esquema, con agrupamiento benciloxi sobre la posición 5 del indol, así como la extensión de la metodología a la obtención de los compuestos representados por las fórmulas 4 y 6 del citado esquema, todos ellos con substituyentes HO sobre la posición 5 del indol. De modo que, la metodología que ahora se describe es así mismo aplicable a la obtención de los compuestos ya descritos en las patentes antes citadas, así que aquéllas y ésta son complementarias y forman un mismo cuerpo metodológico.

Las amidas, de fórmula general 2 del citado esquema, se obtuvieron haciendo reaccionar los correspondientes ácidos de fórmula general 1, con un haluro de ácido, tal como oxiclورو de fósforo, clورو de tionilo u otros, si bien se considera preferente el pentaclورو de fósforo. Las reacciones se efectuaron en un disolvente inerte y seco, tal como éter etílico, benceno, dioxano u otros de características similares, generalmente a temperatura ambiente (3 - 12 horas, según el caso). El haluro de acilo bruto obtenido, ordinariamente el clورو, después de eliminar el disolvente y subproductos de la reacción por evaporación a vacío en evaporador rotatorio, se empleó ordinariamente sin más purificación en el paso siguiente. Para ello, se disolvía el compuesto en un disolvente inerte, tal como éter etílico, benceno u otros de similares características y a la solución, enfriada en baño de hielo y bajo buena agitación, se añadía gota a gota un exceso de la respectiva amina ($R'' - NH_2$), generalmente disuelta en el mismo disolvente de la reacción. La mezcla se agitaba unas horas a temperatura ambiente, se eliminaba el disolvente a vacío en evaporador rotatorio, al residuo se añadía agua y se recogía el precipitado de la amida correspondiente. En cada caso, el producto se lavó con agua, se secó y se recrystalizó del disolvente apropiado. Las amidas 2 obtenidas se caracterizaron de la forma usual (p.f., análisis, espectros IR, UV, $^1H - RMN$).

Para obtener las aminas de fórmula general 3, la correspondiente amida, preparada como se ha indi-



Tabla I

Estructuras de los compuestos de fórmulas generales 3,4,5 y 6 del esquema, obtenidos y caracterizados

Compuesto	R	R'	R''	R'''
3a	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	-
3b	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	CH ₃	-
3c	C ₆ H ₅ CH ₂ O	CH ₃	H	-
3d	C ₆ H ₅ CH ₂ O	CH ₃	CH ₃	-
4a	-	H	H	-
4b	-	H	CH ₃	-
4c	-	CH ₃	H	-
4d	-	CH ₃	CH ₃	-
5a	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	HC=CCH ₂
5b	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	CH ₃ C=CCH ₂
5c	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	CH ₂ =C=CHCH ₂
5d	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	CH ₃	HC=CCH ₂
5e	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	CH ₃	CH ₃ C=CCH ₂
5f	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	CH ₃	CH ₂ =C=CHCH ₂
5g	C ₆ H ₅ CH ₂ O	CH ₃	H	HC=CCH ₂
5h	C ₆ H ₅ CH ₂ O	CH ₃	H	CH ₂ =C=CHCH ₂
5i	C ₆ H ₅ CH ₂ O	CH ₃	CH ₃	HC=CCH ₂
5j	C ₆ H ₅ CH ₂ O	CH ₃	CH ₃	CH ₃ C=CCH ₂
5k	C ₆ H ₅ CH ₂ O	CH ₃ 3	CH ₃	CH ₂ =C=CHCH ₂
5l	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	HC=CCH ₂	HC=CCH ₂
5m	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	CH ₃ C=CCH ₂	CH ₃ C=CCH ₂
5n	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	CH ₂ =C=CHCH ₂	CH ₂ =C=CHCH ₂
5o	C ₆ H ₅ CH ₂ O	CH ₃	HC=CCH ₂	HC=CCH ₂
6a	-	H	H	HC=CCH ₂
6b	-	H	CH ₃	HC=CCH ₂
6c	-	H	CH ₃	CH ₃ C=CCH ₂
6d	-	H	CH ₃	CH ₂ =C=CHCH ₂
6e	-	CH ₃	H	HC=CCH ₂
6f	-	CH ₃	H	CH ₂ =C=CHCH ₂
6g	-	CH ₃	CH ₃	HC=CCH ₂
6h	-	CH ₃	CH ₃	CH ₃ C=CCH ₂
6i	-	CH ₃	CH ₃	CH ₂ =C=CHCH ₂
6j	-	H	HC=CCH ₂	HC=CCH ₂
6k	-	CH ₃	HC=CCH ₂	HC=CCH ₂
6l	-	CH ₃	CH ₂ =C=CHCH ₂	CH ₂ =C=CHCH ₂

cado anteriormente, se redujo con hidruro de litio y aluminio en el disolvente apropiado, tal como tetrahydrofurano, éter etílico u otro similar, bien seco, y procediendo, según el caso, a temperatura entre la ambiente y la de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción varía con el disolvente y la temperatura entre 5 y 25 horas aproximadamente, siendo los rendimientos en todos los casos muy buenos. En cada caso, una vez que la reacción se consideraba completa, a juzgar por la cromatografía en capa fina de muestras alícuotas de la mezcla tomadas a tiempos variables, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y, bajo buena agitación, se hidrolizó por cuidadosa adición de agua. Seguidamente, se separó el precipitado por centrifugación recogiendo la solución y el material sólido se extrajo repetidamente con más disolvente. Los extractos reunidos se llevaron a sequedad a vacío en el evaporador rotatorio para dar la amina 3 correspondiente bruta que, según el caso, se purificó por recristalización o a través de la preparación de alguna de sus sales, generalmente oxalatos o hidroclozuros, obtenidos de la forma usual. Los productos obtenidos se caracterizaron en cuanto a su pureza por su respectivos p.f., análisis elementales, y espectros IR, UV, ¹H - RMN.

Para la obtención de las 5 - hidroxiaminas 4, las benciloxiaminas 3 ($R = C_6H_5CH_2O$) se sometieron a hidrogenación catalítica, con paladio sobre carbón como catalizador, a baja presión, en un disolvente apropiado, generalmente etanol o ácido acético, a temperatura ambiente o en caliente. Cuando se empleó etanol como disolvente, terminada la hidrogenación y separado el catalizador por filtración, la solución de la amina se llevaba a sequedad a vacío y el residuo se purificaba por recrystalización para caracterizar la amina 4 libre, o bien se preparaba alguna de sus sales, generalmente oxalato o hidrocloreto, obtenidos de la forma usual. Cuando se empleó ácido acético como disolvente, terminada la hidrogenación y separado el catalizador por filtración, la solución se llevaba a sequedad por evaporación acetropica a vacío con ciclohexano y el residuo del acetato de la amina se caracterizó como tal o bien a partir de él se obtenía la amina libre o alguna de sus sales, tales como oxalato o hidrocloreto. En todos los casos, la hidrogenolisis del grupo bencilo era mucho más rápida en ácido acético que en etanol como disolventes. Los compuestos obtenidos se caracterizaron, previa recrystalización del disolvente apropiado de la forma usual (p.f. análisis elemental, espectros IR, UV, 1H - RMN).

Para obtener las aminas acetilénicas o alénicas 5 y 6 se partió, respectivamente, de las aminas 3 y 4, bien en forma de bases libres o en la forma de alguna de sus sales. Cuando se partió de las aminas libres, éstas se hicieron reaccionar, en general mol a mol, a temperatura ambiente o en caliente, bajo agitación, en un disolvente apropiado como etanol, benceno, tetrahidrofurano u otro de características similares, con el correspondiente agente alquilante indicado en el esquema de la página 3, si bien generalmente se emplearon los bromuros de 2 - butinilo, 2 - propinilo o de 2,3 - butadienilo, en presencia de al menos un mol de éter - butilamina (o mejor un ligero exceso), por mol de agente alquilante empleado. Cuando se partía de alguna de las sales de las aminas 3 ó 4 se procedió, alternativamente, de alguna de las siguientes formas. a) La correspondiente sal de la amina 3 ó 4, disuelta en agua, se neutralizaba con un exceso de una base (hidróxido, bicarbonato o carbonato sódicos) y la amina 3 ó 4 liberada se extraía con un disolvente apropiado (éter, benceno, cloroformo u otro de características similares), se eliminaba el disolvente a vacío y el residuo de la amina se utilizaba como se indicó anteriormente. b) La sal de la amina se disolvía o suspendía en alguno de los disolventes de reacción indicados antes, generalmente tetrahidrofurano, y se añadía *terc* - butilamina en exceso suficiente para neutralizar todos los grupos ácidos presentes más, al menos, un mol adicional por cada mol de agente alquilante a emplear. A esta mezcla fría se añadía bajo agitación el agente alquilante ($R'' - X$), lo más frecuentemente como bromuro, disuelto en el mismo disolvente de reacción, procediendo de modo similar a como se indicó antes al partir de las aminas libres.

En cualquier caso, las reacciones de alquilación se efectuaron bajo agitación, a temperatura ambiente o en caliente, hasta que aparentemente la reacción parecía completa (5 - 40 horas), a juzgar por el resultado del exámen por cromatografía en capa fina de muestras alicuotas de la mezcla de reacción. Cuando la reacción se dió por terminada, se eliminó el disolvente a vacío en evaporador rotatorio y el residuo se trató con agua. En caso necesario, la mezcla se hizo alcalina por adición de una base (hidróxido, bicarbonato o carbonato sódicos) y se extrajo con éter, benceno, cloroformo u otro disolvente apropiado de las aminas. Los extractos se llevaron a sequedad a vacío en el evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en éter o en benceno y se sometió a fraccionamiento sobre una columna cromatográfica de Kieselgel 60 F - 245 (Merck), eluyendo la columna con un disolvente apropiado. Para la elución de estas columnas o para las cromatografías en capa fina se emplearon los disolventes que se indican seguidamente: cloroformo/metanol, 6:1 (v/v), para 5d, 5e, 5f y 6i; acetato de etilo/éter etílico, 1:1 (v/v), para 5b,5m; éter etílico, para 6f,6l; acetato de etilo/n - hexano, 1:1 (v/v), para 5a,5l; acetato de etilo/metanol, 6:1 (v/v), para 5c,5n, 5h,6d; benceno/éter etílico, 1:1 (v/v), para 5g,5o; éter etílico/acetato de etilo, 2:1 (v/v) para 5i; acetato de etilo/n - hexano, 1:2 (v/v) para 5j; acetato de etilo/n - hexano, 1:1 (v/v) para 5k, 6g; éter etílico/benceno, 3:1 (v/v) para 6a, 6j; acetato de etilo/benceno, 5:1 (v/v), para 6b; acetato de etilo/n - hexano, 3:1 (v/v) para 6c; acetato de etilo, para 6e,6k y acetato de etilo/n - hexano, 2:1 (v/v), para 6h.

Mediante esta técnica cromatografía se separaron muy bien las mezclas de aminas que forman el producto bruto de reacción. En los casos en que R'' es diferente de hidrógeno (p. ejem. $R''=CH_3$), la mezcla de reacción contenía caso exclusivamente la correspondiente amina 5 ó 6 formada junto con restos de la correspondiente amina 3 ó 4, respectivamente, de partida. Por el contrario, cuando R'' era igual a hidrógeno, las mezclas brutas de reacción contenían la correspondiente amina secundaria 5 ó 6 ($R''=H$, $R''':2$ - propinilo, 2 - butinilo, o 2,3 - butadienilo), junto con pequeñas cantidades, variables en cada caso (5 - 25%) de la correspondiente amina terciaria producida por bisalquilación (por ejem. 5l,5m,5n,5o,6j,6k ó 6l, según sea el caso), así como restos de la amina 3 ó 4 de partida, y trazas de impurezas. Estas mezclas se fraccionaron muy bien por la citada técnica cromatografía, eluyendo siempre, en su caso, primero la correspondiente amina terciaria de bisalquilación, después la correspondiente amina secundaria de monoalquilación; los restos de la amina de partida 3 ó 4 quedan retenidos, si bien pueden eluirse con un disolvente más polar.

En cualquiera de los casos, los eluidos conteniendo cada una de las citadas aminos se llevaron a sequedad a vacío en evaporador rotatorio para dar las aminos brutas, generalmente muy puras que, en caso necesario se recrystalizaron o se transformaron en alguna de sus sales, generalmente oxalato o hidroclo-
 5 ruo, para su caracterización (p.f., análisis elemental, espectros IR, UV, ^1H - RMN).

Los compuestos de fórmulas generales 3,4,5 y 6 del esquema, cuyas estructuras individuales se detallan en la Tabla 1, han sido estudiados, entre otras propiedades biológicas y farmacológicas, como in-
 10 hibidores de las monoaminooxidasas (MAO) A y B de mitocondrios de cerebro de vacuno, empleando tiramina (sustrato común a ambas formas), β - feniletilamina (sustrato semiespecífico para la MAO - B) y serotonina (sustrato semiespecífico para la MAO - A) como sustratos, así como los inhibidores Clorgilina (semiespecífico para MAO - A) y 1 - Deprenil (semiespecífico para MAO - B) como referencias. Los resultados de estas experiencias se resumen a continuación, expresados en valores de pI_{50} : $-\log[\text{I}_{50}]$, que se dan entre paréntesis, siendo en cada caso $[\text{I}_{50}]$ la concentración molar de inhibidor que, bajo las
 15 condiciones de ensayo, inhibía un 50% la actividad enzimática correspondiente.

Los siguientes compuestos no mostraron una selectividad significativa en la inhibición de ambas formas de la MAO, por lo que los valores de pI_{50} son prácticamente los mismos para ambas formas: 3a (<4.5), 3b (<3.3), 3c (4.75), 3d (4.10), 4a (<3.3), 4b (<3.0), 4c (<3.9), 4d (3.85), 5a (6.00), 5b (4.75),
 20 5c (6.77), 5d (7.35), 5e (6.89), 5f (6.30), 5g (6.60), 5h (7.75), 5i (7.85), 5j (8.55), 5k (7.89), 5l (4.50), 5m (4.75), 5n (4.66), 5o (5.40), 6j (<3.0), 6l (4.75).

Los siguientes compuestos mostraron una selectividad significativa en la inhibición de las MAO A y B, siendo más activos frente a la MAO - A que frente a la MAO - B: 6a (A=5.05, B<3.30); 6b (A=6.50, B=3.70); 6c (A=6.89, B=3.60); 6d (A=6.40, B=4.55); 6e (A=5.89, B=3.66); 6f (A=7.96, B=5.00); 6g (A=7.89); 6h (A=7.55, B=5.10); 6i (A=7.35, B=5.10).

Ejemplos

30 *Preparación de 2 - [5 - alquilozi (o arilozi)indol] carboxamidas.* Fórmula general 2 del esquema de la página 2.

Ejemplo número 1. *N* - Metil - 2 - (5 - benciloziindol - 1 - metil)carboxamida

35 A una suspensión del ácido 2 - (5 - benciloxi - 1 metilindol)carboxílico (4.0 g, 14 mmoles) en éter etílico (100 ml) se le añadió pentacloruro de fósforo (3.75 g, 18 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se llevó a sequedad por evaporación a vacío en evaporador rotatorio. El residuo se trató con una nueva porción de éter (75 ml) y se repitió la eliminación del disolvente a vacío. Esta operación se repitió cuatro veces. Al residuo obtenido del cloruro de ácido bruto se
 40 añadió cloroformo seco (50 ml) y se repitió la eliminación del disolvente a vacío. El residuo se disolvió en éter etílico (100 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo. A la mezcla, bajo agitación, se añadió gota a gota una disolución acuosa al 40% de metilamina en dioxano (7.0 g en 50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y después se llevó a sequedad por eliminación del disolvente a vacío. Al residuo se añadió agua (100 ml) y el precipitado formado se recogió, se lavó con agua y se
 45 recrystalizó. Rendimiento prácticamente cuantitativo, p.f.=172° (de etanol).

De modo similar se obtuvieron las siguientes carboxamidas:

50 *2 - (5 - Benciloziindol)carboxamida* (2, $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$, $\text{R}'=\text{R}''=\text{H}$). A partir del ácido 2 - (5 - benciloxiindol)carboxílico, pentacloruro de fósforo e hidróxido amónico concentrado. Rendimiento prácticamente cuantitativo, p.f.=200° (de tolueno).

55 *N* - Metil - 2 - (5 - benciloziindol)carboxamida (2, $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$, $\text{R}'=\text{H}$, $\text{R}''=\text{CH}_3$). A partir del ácido 2 - (5 - benciloxiindol)carboxílico, pentacloruro de fósforo y metilamina al 40%. Rendimiento prácticamente cuantitativo, p.f.=205° (de tolueno).

60 *2 - (5 - bencilozi - 1 - metilindol)carboxamida* (2, $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$, $\text{R}'=\text{CH}_3$, $\text{R}''=\text{H}$). A partir del ácido 2 - (5 - benciloxi - 1 - metilindol)carboxílico, pentacloruro de fósforo e hidróxido amónico concentrado. Rendimiento prácticamente cuantitativo, p.f.=210° (de tolueno).

Preparación de 2 - [5 - alquilozi(o arilozi)indol] metilaminas. Formula general 3 del esquema de la página 3.

Ejemplo número 2. *N* - Metil - 2 - (5 - benciloxi - 1 - metilindolil) metilamina. (Compuesto 3d):

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2.3 g, 60 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 ml) se le añadió gota a gota, bajo agitación y enfriando exteriormente en un baño de hielo, una disolución de *N* - metil - 2 - (5 - benciloxi - 1 - metilindolil)carboxamida (3.1 g, 10.5 mmoles). Después la mezcla se calentó a reflujo del disolvente durante unas 18 horas, tiempo en el que el examen por cromatografía en capa fina (láminas Merck de silicagel con acetato de etilo/éter etílico, 1:1 v/v, como eluyente) de una muestra alícuota de la mezcla de reacción indicó que la reacción era completa. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se destruyó el exceso de hidruro por adición cuidadosa de agua bajo buena agitación. Se separó el precipitado por centrifugación, recogiendo el sobrenadante, y el precipitado se extrajo con tetrahidrofurano (3x100 ml). Los extractos reunidos se llevaron a sequedad a vacío en el evaporador rotatorio, al residuo se añadió agua y se extrajo con benceno (3x75 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío, para dar la amina 3d bruta en forma de aceite. Rendimiento prácticamente cuantitativo. *Oxalato ácido*, se obtuvo por adición gota a gota, bajo agitación, de un exceso de solución de ácido oxálico anhidro en éter seco a una solución etérea seca de la amina; p.f.=204° (de etanol). *Hidrocloreuro*, se obtuvo por adición de un exceso de solución de cloruro de hidrógeno en etanol absoluto sobre una solución etérea de la amina, p.f.=244° (de etanol).

Procediendo de un modo similar se obtuvieron los siguientes compuestos:

2 - (5 - Benciloiindolil)metilamina(3a). A partir de la 2 - (5 - benciloxiindolil) carboxamida. Rendimiento 90 - 95%. *Base libre*, p.f.=76° (de benceno/éter petróleo). *Oxalato* p.f.= 180° (de agua/metanol). Disolvente capa fina, éter etílico. *N* - Metil - 2 - (5 - benciloxiindolil)metilamina (3b). A partir de *N* - metil - 2 - (5 - benciloxiindolil)carboxamida. Rendimiento 80 - 90%. *Oxalato neutro*, p.f.=230° (de DMSO/etanol). Disolvente cromatografía capa fina, cloroformo/metanol 6:1 v/v.

2 - (5 - Benciloxi - 1 - metilindolil)metilamina (3c). A partir de 2 - (5 - benciloxi - 1 - metilindolil)carboxamida. Rendimiento 80 - 90%. *Oxalato ácido*, p.f.=196° (de DMSO/agua). Disolvente cromatografía en capa fina, cloroformo/metanol 6:1.

Preparación de 2-(5-hidroxiindolil)metilaminas. Fórmula general 4 del esquema de la página 3.

Ejemplo número 3. *N* - Metil - 2 - (5 - hidroxi - 1 - metilindolil) metilamina (Compuesto 4d).

A una solución de *N* - metil - 2 - (5 - benciloxi - 1 - metilindolil) metilamina (3d) /8.16 g, 30 mmoles en etanol absoluto (500 ml) se añadió una cantidad catalítica (0.1g) de paladio al 10% sobre carbón (Fluka AG) y la mezcla se sometió a hidrogenación a temperatura y presión ambiente hasta que cesó el consumo de hidrógeno (unas 24 horas) y se observó por cromatografía en capa fina (sobre láminas de silicagel Merck con cloroformo/metanol 3:1 como eluyente) que la reacción era completa. Se separó el catalizador por filtración y se eliminó el disolvente a vacío en el evaporador rotatorio para obtener la amina 4d. El rendimiento es cuantitativo. *Base libre*, p.f.=130° (de benceno). *Oxalato neutro*, preparado por adición de un exceso de solución de ácido oxálico anhidro en éter a una solución etérea de la amina, p.f.=235°.

Ejemplo número 4. 2 - (5 - Hidroxi - 1 - metilindolil)metilamina (Compuesto 4c).

A una disolución de 2 - (5 - benciloxi - 1 - metilindolil) metilamina (3c) (4.0 g, 11 mmoles) en ácido acético glacial (30 ml) se añadió una cantidad catalítica (0.1 g) de paladio al 10% sobre carbón (Fluka AG) y la mezcla se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente y presión atmosférica. Cuando cesó el consumo de hidrógeno (unas 4 horas), se separó el catalizador por filtración y se eliminó el disolvente por evaporación aceotrópica a vacío con ciclohexano, para dar el acetato bruto de la amina prácticamente puro. El rendimiento era cuantitativo. *Oxalato ácido*, obtenido al añadir solución etérea de ácido oxálico anhidro sobre una disolución del acetato en metanol, p.f.=216°.

Procediendo de modo similar a como queda indicado en los ejemplos números 3 y 4 se obtuvieron también los siguientes compuestos:

2 - (5 - Hidroxiindolil)metilamina (4a). A partir de 2 - (5 - benciloxiindolil)metilamina (3a). Rendimiento cuantitativo. *Oxalato*, p.f.=165°. Disolvente para cromatografía de capa fina, acetato de etilo/etanol 2:1 v/v.

N - Metil - 2 - (5 - hidroxiindolil)metilamina (4b). A partir de *N* - Metil - 2 - (5 - benciloxiindolil)metilamina (3b).

dolil)metilamina (3b). Rendimiento cuantitativo. *Oxalato ácido*, p.f.=164° (de metanol), *Acetato*, p.f.=185°. Disolvente para cromatografía en capa fina, acetato etilo/etanol, 2:1, v/v.

Preparación de derivados acetilénicos y alénicos de 2 - [5 - alquilozi (o arilozi)indolil] metilaminas y de 2 - [5 - hidroziindolil]metilaminas (Compuestos 5 y 6 del esquema de la página 3.

Ejemplo número 5. *N* - Metil - *N* - (2 - Propinil) - 2 - (5 - bencilozi - 1 - metilindolil)metilamina (5i).

10 A una disolución de *N* - metil - 2 - (5 - bencilozi - 1 - metilindolil) metilamina (3d) (1.9 g, 7 mmoles) en tetrahidrofurano seco (150 ml) se añadieron sucesivamente *terc* - butilamina (0.77 g, 10 mmoles), y una disolución de bromuro de 2 - butinilo (0.85 g, 7 mmoles) en tetrahidrofurano seco (5 ml). Esta última solución se añadió gota a gota y bajo agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina de muestras alicuotas tomadas a tiempos variables y desarro-
15 lladas sobre láminas de silicagel Merck con éter etílico/qcetato de etilo 2:1 v/v. Al cabo de 40 horas la reacción se dió por terminada. Se eliminó el disolvente a vacío, al residuo se añadió solución de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con éter. El extracto se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a vacío y se fraccionó sobre una columna de silicagel 60 F - 245 (Merc) eluyendo con éter/qcetato de etilo 2:1 v/v. La amina propargílica (5i) eluye primero y después, usando un disolvente más polar, los restos de la amina 3d. El eluido conteniendo la amina 5i se llevó a sequedad a vacío, el residuo se disolvió en
20 éter seco y se precipitó el oxalato de la amina por adición de un exceso de solución etérea de ácido oxálico anhidro. Rendimiento alrededor de 80 - 85%. *Oxalato ácido*, p.f.=144° (de etanol).

Ejemplo número 6. *N* - (2 - Propinil) - 2 - (5 - hidrozi - 1 - metilindolil)metilamina (6e) y *N,N* - bis(2 - Propinil) - 12 - (5 - hidroziindolil)metilamina (6k).

Una mezcla de acetato de 2 - (5 - hidrozi - 1 - metilindolil) metilamina (4c) (2.5g, 10 mmoles), tetrahidrofurano (100 ml) y *terc* - butilamina (3.0 ml) se agitó a temperatura ambiente. A la mezcla, bajo agitación se añadió bromuro de 2 - propinilo (1.19 g, 10 mmoles) disuelto en tetrahidrofurano (10 ml).
30 La mezcla se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente hasta que la cromatografía en capa fina, desarrollada sobre láminas de silicagel Merck con acetato de etilo como eluyente de una muestra alicuota de la mezcla de reacción indicó que la reacción aparentemente no progresaba más (unas 50 horas). Se eliminó el disolvente por evaporación a vacío y al residuo se añadió solución diluida de bicarbonato de sodio y se extrajo con éter la mezcla de aminas. El extracto se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró a vacío y se fraccionó sobre una columna de silicagel 60 G - 245 (Merck), eluyendo con acetato de
35 etilo. Enseguida eluye el compuesto de bisalquilación (6k), después el producto de monoalquilación (6e) y por último, usando un eluyente más polar, como etanol, los restos de la amina 4c de partida que, en general, no se recogieron.

40 Las soluciones conteniendo las aminas 6k y 6e, respectivamente, se llevaron a sequedad a vacío y, en cada caso, el residuo se disolvió en éter. De la amina 6k se preparó el *hidrocloruro* por adición de solución de cloruro de hidrógeno en etanol seco a su solución etérea, p.f.=150° (de etanol/éter). De la amina 6e se preparó el *oxalato ácido*, por adición de solución de ácido oxálico en éter a la solución etérea de la amina, p.f.=165°. Los rendimientos son del orden de 10 - 15% para la amina 6K y del orden de 35 - 50%
45 para a amina 6e.

Procediendo de modo similar a como queda indicado en los ejemplos 5 y 6 se obtuvieron también los siguientes compuestos por uno o por ambos métodos.

50 *N* - (2 - Propini) - 2 - (5 - benciloziindolil)metilamina (5a). A partir de 2 - (5 - benciloziindolil)metilamina (3a). *Oxalato neutro*, p.f.=119°. Rendimiento alrededor de 50%.

N,N - Bis(2 - Propinil) - 2 - (5 - benciloziindolil)metilamina (51). A partir de la 2 - (5 - benciloziindolil)metilamina (3a). *Oxalato ácido*, p.f.=160°. Rendimiento alrededor del 15%.

55 *N* - (2 - butinil) - 2 - (5 - benciloziindolil)metilamina (5b). A partir de 2 - (5 - benciloziindolil)metilamina (3a). *Oxalato ácido*, p.f.=168°. Rendimiento alrededor del 60%.

N,N - Bis(2 - butinil) - 2 - (5 - benciloziindolil)metilamina (5m). A partir de 2 - (5 - benciloziindolil)metilamina (3a). *Oxalato ácido*, p.f.=149° (de etanol/éter). Rendimiento alrededor de 10 - 15%.

60 *N* - (2,3 - butadienil) - 2 - (5 - benciloziindolil)metilamina (5c). A partir de 2 - (5 - benciloziindolil)metilamina (3a). *Oxalato neutro*, p.f.=162°. Rendimiento alrededor de 35 - 40%.

- N,N* - Bis (2,3 - butadienil) - 2 - (5 - benciloxiindolil)metilamina (5n). A partir de 2 - (5 - benciloxiindolil)metilamina (3a). *Oxalato ácido*, p.f.=112°. Rendimiento alrededor de 15 - 20%.
- 5 *N* - Metil - *N* - (2 - Propinil) - 2 - (5 - benciloxiindolil)metilamina (5d). A partir de *N* - Metil - 2 - (5 - benciloxiindolil)metilamina (3b). *Oxalato ácido*, p.f.=91° (de acetonitrilo). Rendimiento 75 - 80%.
- N* - (2 - Butinil) - *N* - Metil - 2 - (5 - benciloxiindolil)metilamina (5e). A partir de *N* - metil - 2 - (5 - benciloxiindolil)metilamina (3b). *Oxalato*, p.f.=135° (de acetonitrilo). Rendimiento 70%.
- 10 *N* - (2,3 - butadienil) - *N* - metil - 2 - (5 - benciloxiindolil)metilamina (5f). A partir de *N* - metil - 2 - (5 - benciloxiindolil)metilamina (3b). *Oxalato ácido*, p.f.=70° (de tetrahidrofurano/éter). Rendimiento alrededor de 75 - 80%.
- 15 *N* - (2 - Propinil) - 2 - (5 - benciloxi - 1 - metilindolil)metilamina (5g). A partir de 2 - (5 - benciloxi - 1 - metilindolil)metilamina (3c). *Oxalato ácido*, p.f.=212° (de etanol/agua). Rendimiento alrededor de 50%.
- N,N* - Bis (2 - Propinil) - 2 - (5 - benciloxi - 1 - metilindolil)metilamina (5o). A partir de 2 - (5 - benciloxi - 1 - metilindolil) metilamina (3c). *Base libre*, p.f.=128°. Rendimiento alrededor de 10 - 15%.
- 20 *N* - (2,3 - butadienil) - 2 - (5 - benciloxi - 1 - metilindolil)metilamina (5h). A partir de 2 - (5 - benciloxi - 1 - indolil)metilamina (3c). *Oxalato ácido*, p.f. 210°. Rendimiento alrededor de 45 - 50%.
- 25 *N* - (2 - Butinil) - *N* - metil - 2 - (5 - benciloxi - 1 - metilindolil) metilamina (5j). A partir de *N* - metil - 2 - (5 - benciloxi - 1 metilindolil)metilamina (3d). *Oxalato ácido*, p.f. 112°. Rendimiento 80 - 85%.
- N* - (2,3 - Butadienil) - *N* - metil - 2 - (5 - benciloxi - 1 - metilindolil) metilamina (5K). A partir de *N* - metil - 2 - (5 - benciloxi - 1 - metilindolil)metilamina (3d). *Oxalato ácido*, p.f.)126°. Rendimiento alrededor de 70 - 80%.
- 30 *N* - (2 - Propinil) - 2 - (5 - benciloxiindolil)metilamina (6a). A partir de 2 - (5 - hidroxindolil)metilamina (4a). *Oxalato ácido*, p.f.=162° (de etanol). Rendimiento alrededor de 40 - 50%.
- 35 *N,N* - Bis(2 - Propinil) - 2 - (5 - hidroxindolil)metilamina (6j). A partir de 2 - (5 - hidroxindolil)metilamina (4a). *Base libre*, p.f.=105° (de benceno/éter petróleo). Rendimiento 10 - 15%.
- N* - Metil - *N* - (2 - Propinil) - 2 - (5 - hidroxindolil)metilamina (6b). A partir de *N* - metil - 2 - (5 - hidroxindolil)metilamina (4b). *Oxalato ácido*, p.f.=75° (de etanol). Rendimiento alrededor de 65 - 70%.
- 40 *N* - (2 - Butinil) - *N* - metil - 2 - (5 - benciloxiindolil)metilamina (6c). A partir de *N* - metil - 2 - (5 - hidroxindolil)metilamina (4b). *Oxalato ácido*, p.f.=171° (de etanol). Rendimiento alrededor de 60 - 70%.
- 45 *N* - (2,3 - Butadienil) - *N* - metil - 2 - (5 - hidroxindolil)metilamina (6d). A partir de *N* - metil - 2 - (5 - hidroxindolil)metilamina (4b). *Oxalato ácido*, p.f.=165° (de etanol). Rendimiento 70 - 80%.
- 50 *N* - (2,3 - Butadienil) - 2 - (5 - hidroxi - 1 - metilindolil)metilamina (6f). A partir de 2 - (5 - hidroxi - 1 - metilindolil)metilamina (4c). *Oxalato neutro*, p.f.=195° (de etanol). Rendimiento 45 - 50%.
- N,N* - Bis(2,3 - butadienil) - 2 - (5 - hidroxi - 1 - metilindolil)metilamina, (6l). A partir de 2 - (5 - hidroxi - 1 - metilindolil)metilamina (4c). *Oxalato ácido*, p.f.=151°. Rendimiento alrededor de 5 - 10%.
- 55 *N* - Metil - *N* - (2 - Propinil) - 2 - (5 - hidroxi - 1 - metilindolil)metilamina (6g). A partir de *N* - metil - 2 - (5 - hidroxi - 1 - metilindolil)metilamina (4d). *Oxalato ácido*, p.f.=144°. Rendimiento alrededor de 60 - 65%.
- 60 *N* - (2 - Butinil) - *N* - metil - 2 - (5 - hidroxi - 1 - metilindolil)metilamina (6h). A partir de *N* - metil - 2 - (5 - hidroxi - 1 - metilindolil)metilamina (4d). *Oxalato ácido*, p.f.=150° (de etanol). Rendimiento 80 - 85%.

N - (2,3 - Butadienil) - *N* - metil - 2 - (5 - hidroxi - 1 - metilindolil)metilamina (6j). A partir de *N* - metil - 2 - (5 - hidroxi - 1 - metilindolil) metilamina (4d). *Oxalato neutro*, p.f.=195°. Rendimiento alrededor de 65 - 70%.

- 5 Todos los productos obtenidos como se ha descrito en los ejemplos precedentes dieron análisis elementales correctos para C,H,N y, en su caso, Cl, con una desviación máxima de $\pm 0.4\%$ respecto a los valores teóricos, así como espectros IR, UV y ^1H - RMN satisfactorios en relación con lo esperado para las estructuras propuestas.

10

15

20

25

30

35

40

45

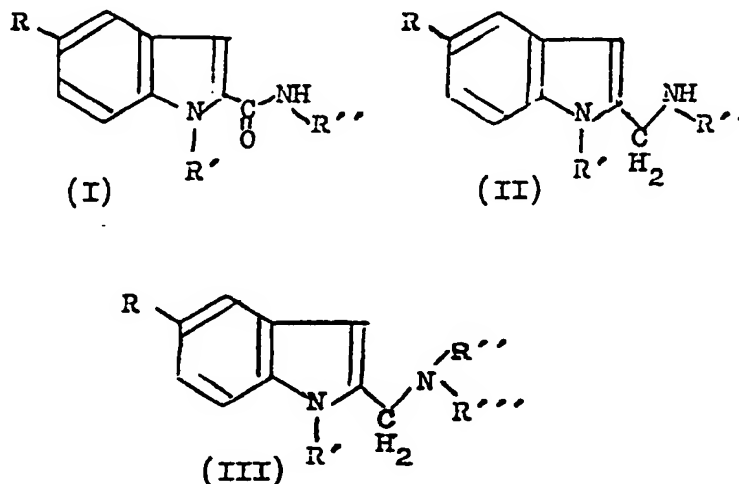
50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de derivados acetilénicos o alénicos de 5 - alquiloxi (o ariloxi) - 2 - amino - metilindoles y de 5 - hidroxí - 2 - aminometilindoles con las fórmulas general siguientes:



en las que R para el caso de los compuestos de fórmula general I y II puede ser un radical benciloxi ($R=C_6H_5CH_2O$) o cualquier otro radical alquiloxi - o ariloxi - , y en el caso de los compuestos II y III pueden ser además hidroxí ($R=OH$); R' en el caso de los compuestos I y II puede ser hidrógeno ($R'=H$) metilo ($R'=CH_3$) o cualquier otro radical alifático, aromático o alicíclico, y además en el caso de los compuestos III puede ser un radical insaturado de tipo acetilénico o alénico, principalmente 2 - Propinilo ($HC\equiv CCH_2$), 2 - butinilo ($CH_3C\equiv CCH_2$) ó 2,3 - butadienilo ($CH_2=C=CHCH_2$), R'' puede ser cualquier radical alifático, alicíclico o aromático y, particularmente un radical insaturado acetilénico o alénico, como los citados anteriormente para R'' ; el procedimiento se caracteriza porque se desarrolla esencialmente en los cuatro pasos sucesivos siguientes, a partir del correspondiente ácido 2 - (5 - alquiloxi ó 5 - ariloxi - 1H, 1 - alquilo, 1 - cicloalquilo, o 1 - arilo - indol) carboxílico, y muy especialmente a partir de los ácidos 2 - (5 - benciloxi - 1 - metilindol)carboxílico y 2 - (5 - benciloxiindol)carboxílico; en un primer paso, el ácido de partida se trata con un haluro de ácido, tal como oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo o, preferentemente pentacloruro de fósforo, para obtener el correspondiente haluro ordinariamente el cloruro, del ácido de partida, el cual se trata con una amina de fórmula general $R'-NH_2$, donde R' tiene el significado más arriba indicado, para dar la correspondiente carboxamida de fórmula general I; en un segundo paso, las carboxamidas I se reducen con hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte, generalmente tetrahidrofurano u otro similar, y las aminas formadas de fórmula general II se aíslan como tales o en la forma de alguna de sus sales, generalmente hidroclozuros u oxalatos; en una tercera etapa, las aminas de fórmula general II con $R=benciloxi$ ($R=C_6H_5CH_2O$) se someten a hidrogenólisis del grupo bencilo en un disolvente apropiado, generalmente etanol o ácido acético glacial, empleando paladio como catalizador, para dar las aminas de fórmula general II con $R=hidroxí$ ($R=OH$), las cuales se obtienen como bases libres o como alguna de sus sales, generalmente oxalatos o hidroclozuros; en una cuarta etapa, las aminas de fórmula general II, en las que R , R' y R'' pueden ser cualquiera de los radicales más arriba indicados, se someten a N - alquilación de su grupo aminometilo con un agente alquilante apropiado, donador de un radical alquilo, cicloalquilo, arilo y, en particular, de radicales insaturados de tipo acetilénico o alénico, tales como 2 - Propinilo, 2 - butinilo ó 2,3 - butadienilo, y la reacción se efectúa en presencia de *terc* - butilamina en cantidad al menos suficiente para neutralizar todos los ácidos presentes o generados en el curso de la reacción, la cual se efectúa en un disolvente inerte, como etanol, benceno, tetrahidrofurano u otro de características similares, y los productos de reacción se fraccionan y purifican por una técnica de cromatografía sobre silicagel, de modo que las aminas de fórmula general III se obtienen como bases libres o como cualquiera de sus sales.

2. Un procedimiento según la reivindicación anterior, en que en la primera etapa se emplean preferentemente los ácidos 2 - (5 - benciloxiindol)carboxílico o 2 - (5 - benciloxi - 1 - metilindol)carboxílico, utilizando también de preferencia pentacloruro de fósforo para obtener el correspondiente cloruro de ácido, que se hace reaccionar con aminas, empleando como tales preferentemente hidróxido amónico o metilamina para obtener las correspondientes amidas.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 en cuyo segunda etapa se emplea preferentemente tetrahydrofurano a reflujo para la reducción de las correspondientes amidas a las respectivas aminas.

5 4. Un procedimiento según la reivindicación 1 en cuya tercera etapa se emplea para la hidrogenolisis del grupo bencilo de modo preferente ácido acético como disolvente y paladio sobre carbón activado como catalizador.

10 5. Un procedimiento según la reivindicación 1 en cuya cuarta etapa se emplean de preferencia como agentes alquilantes los bromuros de 2 - Propinilo, 2 - butinilo o de 2,3 - butadienilo, en tetrahydrofurano como disolvente, y en presencia de *terc*- butilamina en cantidad suficiente para mantener básico el medio de reacción.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60